

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	17-206	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
Myeloid-MyD88 contributes to ethanol-induced liver injury in mice linking hepatocellular death to inflammation. マウスで骨髄-MyD88 は肝細胞死と炎症を連関させてエタノールによる肝障害に関与している		
<b>執筆者</b>		
Zhou H, Yu M, Roychowdhury S, Sanz-Garcia C, Pollard KA, McMullen MR, Liu X, Li X, Nagy LE.		
<b>掲載誌</b>		
Alcohol Clin Exp Res. 2017; 41(4):719-726. doi: 10.1111/acer.13345.		
<b>キーワード</b>		PMID:
アルコール性肝疾患、TLR4、MyD88、マクロファージ		28165624
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> Toll 様受容体 4 (TLR4) 情報はアルコール性肝疾患の発生や進展で重要な働きをしている。TLR4 情報は、異なる 2 種類の経路を活性化する: 骨髄系分化因子 88 (MyD88) 依存性経路および MyD88 非依存性/TLR ドメイン含有アダプター誘導性インターフェロン-<math>\beta</math> (TRIF) 依存性経路。MyD88 依存性経路は、MyD88 と TIRAP [TLR アダプタータンパク質] によって仲介され、NF<math>\kappa</math>B と MAPK ファミリーを活性化し、炎症性サイトカインの産生を誘導する。一方、MyD88 非依存性経路には、アダプターの TRIF と TRAM が関与し、IRF3 の活性化し、インターフェロン-1 を誘導し NF<math>\kappa</math>B を活性化する。エタノールによる肝障害に、主として、TLR4 と MyD88 非依存性経路が関与している。しかし、MyD88 依存性経路が ALD の発生と進展に関与しているか不明である。本研究は、この点について検討した。</p> <p><b>方法:</b> MyD88 欠損 (MyD88<sup>LysM-KO</sup>) マウスを作成して用いた。マウスへのエタノールの投与は、Lieber-DeCarli 液体飼料で 25 日間行った。肝細胞のアポトーシスは TUNEL アッセイで解析した。タンパク質レベルはウエスタンブロット法で、mRNA は定量 RT-PCR 法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> 慢性エタノール投与で、対照マウスでは初期肝障害が生じたが、MyD88<sup>LysM-KO</sup> マウスでは認められなかった。また、エタノールの投与で対照マウスでみられた肝小葉炎症や MCP-1 [単球走化因子] および IL-1<math>\beta</math> mRNA 発現の上昇、TNF-<math>\alpha</math> の増加は、MyD88<sup>LysM-KO</sup> マウスではみられなかった。さらに、対照マウスへのエタノール投与で、肝臓でのカスパーゼ 1 と IL-1<math>\beta</math> の活性化が上昇し、炎症性反応の活性化が示されたが、これらの変化は MyD88<sup>LysM-KO</sup> マウスでは改善されていた。一方、エタノールで生じる肝細胞のアポトーシスは、対照および MyD88<sup>LysM-KO</sup> マウスで違いはみられなかった。</p> <p><b>結論:</b> TLR4-MyD88 経路は病原体関連分子パターン (PAMPs) と傷害関連分子パターン (DAMPs) を感知することで重要である。本研究の結果は、慢性エタノールによる肝障害の発生で、MyD88 はエタノールによって肝臓で PAMP および DAMP 情報に関与し、炎症性応答を悪化させて肝障害を進展させることを示している。</p>		